

УДК 617.735-06:616.133.321-005-02:616.12-089

Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань

Натрус Л. В.¹, д-р мед. наук, професор; Ковальчук Н. Я.²⁻³, аспірант;
Танасійчук І. С.¹, канд. мед. наук; Панченко Ю. О.³, д-р мед. наук, професор

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України

² ДУ «Інститут серця МОЗ України» м. Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Київ (Україна)

Ключові слова:

сітківка, оклюзії артерій сітківки, клапанні вади серця, кардіохірургічні втручання, плазміноген/плазмінова система, MMP-9

Вступ. Клапанні вади серця (КВС) — серцево-судинні захворювання, які є поширеною причиною інвалідності та смертності у світі [1, 2]. Оскільки медикаментозного лікування для даних захворювань не існує, хірургічні втручання при КВС складають біля 20% усіх кардіохірургічних процедур за даними США та західних країн [2, 3]. Удосконалення хірургії клапанів через виконання транскатетерної пластики і заміни клапанів тепер є рутинними кардіохірургічними заходами з високим рівнем безпечності та стабільності результатів, а також сприяють більшому виживанню пацієнтів. Однак втручання при КВС мають певний відсоток ускладнень. Поширеність післяопераційної втрати зору сягає від 0,06% до 4,5%, залежно від операції [3].

Мета. Вивчити вміст компонентів плазміноген/плазмінової системи та активність матриксних металопротеаз у пацієнтів з оклюзією артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця.

Матеріал та методи. У дослідження були залучені 73 пацієнта після кардіохірургічних втручань у зв'язку із клапанними вадами серця. До групи великого ризику оклюзій віднесли 23 пацієнта, яким встановили механічні протези класичним доступом із використанням штучного кровообігу. У 10 з них розвинулися оклюзії артерій сітківки різної локалізації. У 50 пацієнтів визначили низький ризик оклюзій, оскільки їм виконували пластику клапанів біологічними імплантатами із використанням мінідоступу або доступу через стегнову артерію. Групу контролю склали 15 пацієнтів без кардіопатології. Вимірювали показники коагулограми та Д-димер. Методом імуноферментного аналізу в плазмі крові визначали вміст інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (ІАП-1), плазмін-антиплазмінових комплексів (П-а2-АП), тканинного інгібітора металопротеаз (ТІМР-3). Рівень активності матриксних металопротеаз (ММР) визначали методом ензим-форезу.

Результати. В групах високого ризику розвитку оклюзій артерій сітківки вміст ІАП-1 був в три рази вище, ніж в групі контролю, і майже не відрізнявся у пацієнтів із оклюзіями та без. Кількість П-а2-АП в групі із високим ризиком розвитку оклюзій була в 4–6 разів нижче, ніж в контрольній. У пацієнтів групи високого ризику із розвитком оклюзії активність ММР-9 була в 2,5 рази вище, ніж у тих, що не мали оклюзій. У пацієнтів із оклюзіями ТІМР-3 був більше в 2,3 рази у порівнянні із контрольною групою, але у групі високого ризику без оклюзій та в групі низького ризику не відрізнявся. Кількість Д-димера була найбільшою в групі великого ризику із оклюзіями, і перевищувала в 16 та 11 разів аналогічний показник в групі без оклюзій та контролю відповідно.

Висновок. Найвагомішими факторами фібринолітичної системи, які викликають розвиток оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із кардіохірургічними втручаннями, є висока функціональна активність плазміну та індукована протеолізом активність ММР-9. Фактори контролю плазміноген/плазмінової активації, такі як ІАП-1 та П-а2-АП, а також інгібітор ММР ТІМР-3, не відіграють суттєвої ролі в розвитку ускладнень у вигляді оклюзії артерій сітківки.

При вивченні факторів ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із КВС після кардіохірургічних операцій показано, що частота оклюзій вища в три рази у пацієнтів з віковим проміжком від 50 до 70 років, ніж у осіб до 50 років, і вдвічі більша у тих, кому понад 70 років [4]. Ускладнення розвиваються у два рази частіше після протезування клапанів, ніж після пластики. При використанні механічних імплантів частота оклюзій артерій сітківки також вище, ніж при імплантації клапана з біоматеріалу. При використанні класичного доступу під час операції частота оклюзій

артерій сітківки вища на 35% у порівнянні з мінімально інвазивним та в 11 разів вище у порівнянні з доступом через стегнову артерію.

Однією із важливих патогенетичних причин судинної оклюзії може стати руйнування атеросклеротичної бляшки або дезадаптивне ремоделювання позаклітинного матриксу в результаті активації фібринолітичної системи. Вважається, що система матриксної металопротеази (ММР), яка може бути активована через систему плазміноген/плазмін, відіграє важливу роль у деградації матриксу та міграції гладком'язових клітин, оскільки забезпечує перичелюлярний протеоліз [5]. Плазмін є активним ініціатором цього процесу, оскільки безпосередньо руйнує фібрин і матрикс і активує інші ферменти, що руйнують матрикс, такі як про-ММР і гепаранази [6-8].

В той же час протеолітична система має ряд контролерів. Інгибування фібринолітичної системи може відбуватися специфічними інгібіторами як на рівні плазміногену – перш за все інгібітором активатора плазміногену 1-го типу (ІАП-1), так і на рівні плазміну, через створення плазмін-антиплазмінових комплексів – П- α 2-АП [6-10].

Мета роботи. Вивчити вміст компонентів плазміноген/плазмінової системи та активність матриксних металопротеаз у пацієнтів з оклюзією артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця.

Матеріал та методи

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. Дозвіл на проведення дослідження був виданий комісією з біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол №10 від 01.11.2021 р.)

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

До участі у дослідженні були відібрані 73 пацієнта, які спостерігалися у відділенні після кардіохірургічних втручань з приводу клапанних вад серця. З них 23 пацієнта віком старше 60 років склали групу високого ризику (ВР) виникнення оклюзій артерій сітківки, оскільки їм було виконано протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. Отже, 10 пацієнтів, у яких розвинулися оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою ціліоретинальною артерією) склали першу групу (ВР_Ок). Інших 13 пацієнтів із ВР, у яких не виникло ускладнення, ми відокремили як ВР без оклюзій (ВР_БОк). Решта 50 пацієнтів (віком до 60 років) були об'єднані в третій групі, оскільки мали низький ризик (НР) виникнення

оклюзій: їм виконували пластику клапанів біологічними імплантатами із використанням мінідоступу або доступом через стегнову артерію.

Групу контролю склали 15 пацієнтів 45–65 років, які не мали кардіологічних захворювань, звернулися до офтальмолога для підбору окулярів і погодилися на виконання процедури узяття крові. В кожній групі 75–80% склали чоловіки.

Пацієнтам до кардіохірургічної операції та у післяопераційному періоді в динаміці було проведено загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Всім хворим виконували спектрально-домену оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster) і ОСТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm).

В умовах маніпуляційного кабінету проводили збір венозної крові у пробірці із блакитною кришкою об'ємом 9 мл з цитратом натрія (3,8%), відокремлювали плазму і виконували коагулограму: протромбіновий тест (ПТ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), фібриноген, Д-димер, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Залишки плазми відбирали в окрему пробірку типу Епандорф і зберігали при температурі -20°C .

Методом твердофазного імуно-ферментного аналізу визначали вміст ІАП-1 за допомогою набору SERPINE1 (FineTest, Китай, EH0538), кількість П- α 2-АП — за допомогою набору PAP/PIC (FineTest, Китай, EH3419), вміст тканинного інгібітора металопротеїнази — за допомогою набору TIMP-3 (FineTest, Китай, EH0296). Вимірювання проводили на фотометрі для мікропланшетів HiPo MPP-96, (Biosan, Латвія) із використанням планшетного промивача 3D-IW8 Inteliwasher, (Biosan, Латвія) та термощейкера PST-60HL-4, (Biosan, Латвія). Обробка даних здійснювалася за допомогою програмного забезпечення QuantAssay 0.8.2.6.

Рівень активності матриксних металопротеаз (ММР) визначали методом ензим-форезу (желатинова зимографія) [11]. Концентрацію загального протеїну в зразках плазми крові вимірювали спектрофотометрично за методом Калькара, визначаючи поглинання при довжині хвилі 260, 280 і 320 нм. Плазму змішували з буфером Леммлі для нанесення на електрофорез. Електрофоретичне розділення протеїнових проб проводили за допомогою денатуруючого гелі-електрофорезу (SDS-PAGE) у сополімері поліакриламід та желатину (5 мг/мл) у трис-гліциновому буфері (рН 8,6), за напруги 70 В. Кількість загального протеїну складала 100 мкг/трек. Після електрофорезу гелі виймали та відмивали від SDS в охолодженому 2,5% розчині Triton X-100. Колагенолітичну активність проявляли

у developing-буфері (рН 7,4) протягом 20 годин при 37°C, після чого гель забарвлювали у розчині Кумасі R-250. Після знебарвлення отримані зимограми сканували для проведення кількісного денситометричного аналізу з використанням програмного забезпечення TL-120 (TotalLab Ltd., США). Відносну активність ММР виражали в умовних одиницях оптичної густини (arbitrary units, AU).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics 23 та MedStat. Розподіл результатів перевіряли на відповідність гаусовському за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Більшість даних відповідало нормальному розподілу, тому аналізували одностороннім тестом ANOVA з урахуванням поправки Бонфероні. Різницю вважали статистично значущою, коли $p \leq 0,05$. Всі дані були виражені як середнє значення \pm стандартної помилки середнього. Діаграми надавали у вигляді стовпчиків із вказанням довірчого інтервалу (ДІ 95%).

Результати

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що в групах високого ризику розвитку оклюзій артерій сітківки вміст ІАП-1 був в три рази вище ($p \leq 0,05$), ніж в групі контролю – 1,13 нг/мл (рис. 1). Показник майже не відрізнявся у пацієнтів, в яких розвинулась оклюзія і без оклюзій, відповідно $3,27 \pm 1,2$ нг/мл та $3,10 \pm 0,2$ нг/мл. У групі пацієнтів низького ризику показник був $1,73 \pm 0,7$ нг/мл, що у 1,5 раза вище ($p \leq 0,05$), ніж в контрольній, але в 1,8 раза менше, ніж у пацієнтів із високим ризиком.

Кількість П- α 2-АП в групах із високим ризиком була достовірно нижче, ніж в контрольній, де їх вміст сягав $268,33 \pm 12,3$ пг/мл (рис. 2). У пацієнтів із оклюзією показник був $64,75 \pm 17,4$ пг/мл, що в чотири рази менше ($p \leq 0,05$), а у пацієнтів без оклюзій $45,63 \pm 23,6$ пг/мл, що майже в шість разів менше ($p \leq 0,05$), ніж в контрольній групі.

У пацієнтів з низьким ризиком вміст П- α 2-АП складав $127,6 \pm 9,6$ пг/мл, в 2–2,8 раза більше ($p \leq 0,05$), ніж у тих, що мали високий ризик, проте вдвічі менше ($p \leq 0,05$), ніж в групі контролю.

Дослідження активності матричних металопротеаз в плазмі пацієнтів із високим ризиком оклюзій показало суттєву різницю між показниками у групах порівняння (рис. 3). Ми виявили активність ММР-9 у всіх пацієнтів, які мали оклюзію артерій сітківки. Денситометричне вимірювання показало, що у пацієнтів групи високого ризику, у яких не виникало оклюзій, активність ММР-9 в 2,5 раза менше ($p \leq 0,05$), ніж у тих, хто мав оклюзії.

Тканинний інгібітор металопротеаз ТІМР-3 виробляється перицитами, тому вважається найбільш специфічним контролером тканинного протеолізу, який, у свою чергу, призводить до деградації матриксу та міграції гладком'язових клітин. Однак ми виявили (рис. 4), що в групі пацієнтів із оклюзіями показник більше в 2,3 раза ($p \leq 0,05$) у порівнянні із контрольною

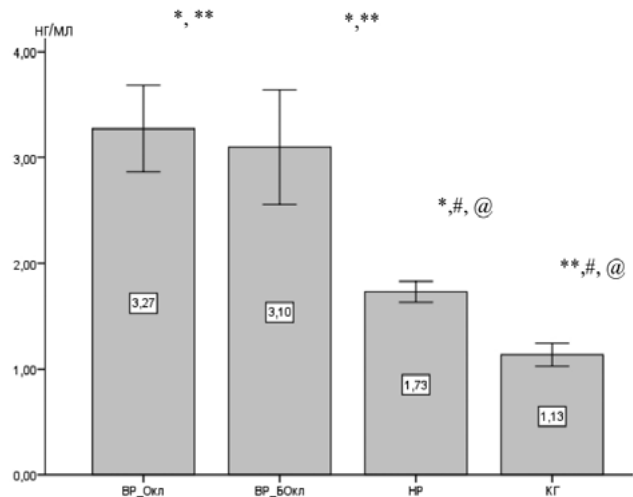


Рис. 1. Вміст інгібітора активатора плазміногену-1 в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ): VP_Okl – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, VP_BOkl – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникало оклюзій, пацієнти низького ризику виникнення ускладнень. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ, ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи NP, # – відмінність $\leq 0,05$ від групи VP_BOkl, @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи VP_Okl.

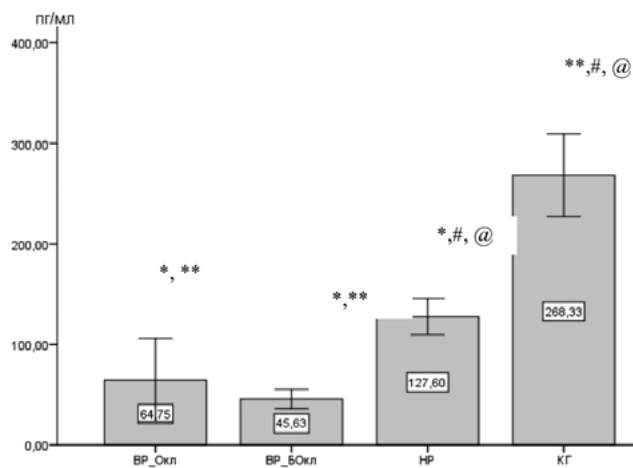


Рис. 2. Вміст плазмін-антиплазминових комплексів в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ): VP_Okl – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, VP_BOkl – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникало оклюзій, пацієнти низького ризику виникнення ускладнень. * – відмінність $<$ від КГ, ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи NP, # – відмінність $\leq 0,05$ від групи VP_BOkl, @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи VP_Okl.

групою. У групі високого ризику, але без оклюзій, та в групі низького ризику вміст ТІМР-3 був майже однаковий – в 1,8 раза ($p \leq 0,05$) більше, ніж у контрольній, та в 1,3 раза менше ($p \leq 0,05$), ніж у групі з оклюзіями.

Показник Д-димера (рис. 5) був найбільшим у групі пацієнтів з оклюзіями і сягав $1,84 \pm 0,23$ мг/л, що в 16

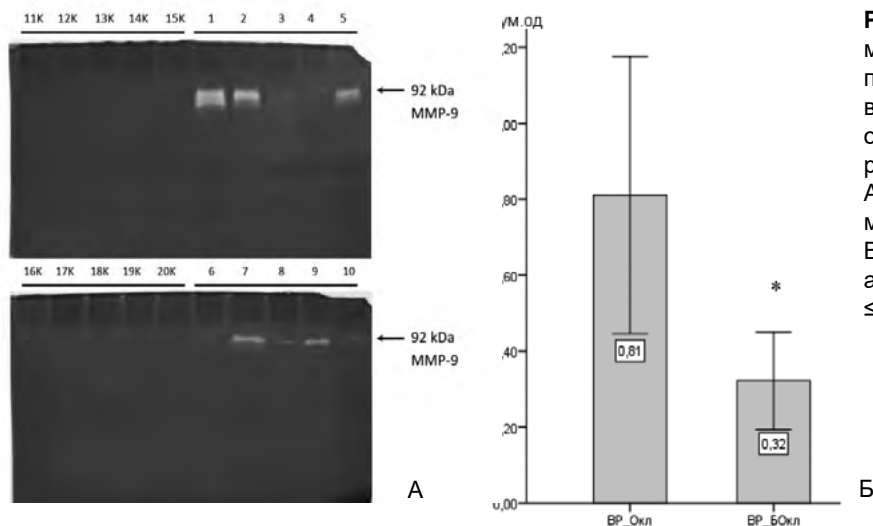


Рис. 3. Оцінка активності матричних металопротеаз (ММР-9) у плазмі пацієнтів: BP_Окл – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, BP_БОкл – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникло оклюзій; А – типова желатинова зимографія матричних металопротеаз ММР-9; В – результати денситометричного аналізу зимограми (* – відмінність $\leq 0,05$).

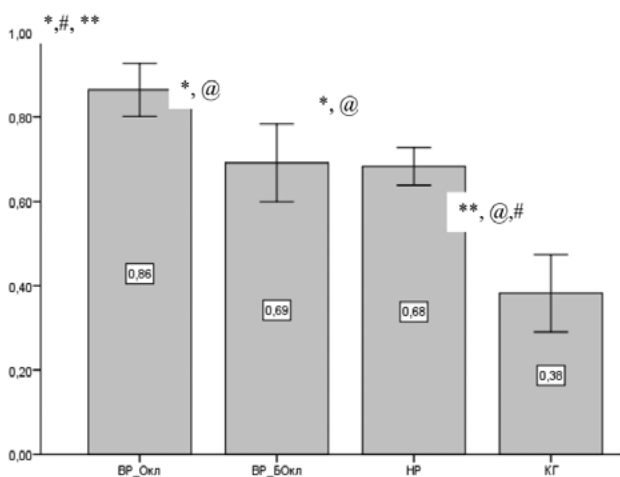


Рис. 4. Вміст тканинного інгібітора металопротеїнази ТІМР-3 в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ): BP_Окл – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, BP_БОкл – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникло оклюзій, пацієнти низького ризику виникнення ускладнень. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ, ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР, # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_БОкл, @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_Окл.

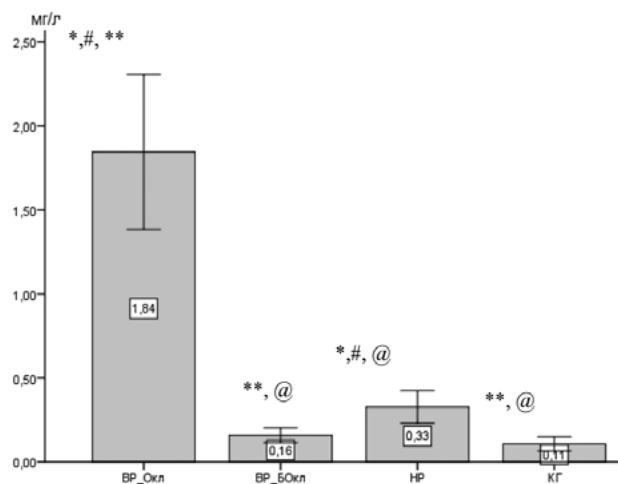


Рис. 5. Вміст Д-димера в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ): BP_Окл – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, BP_БОкл – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникло оклюзій, пацієнти низького ризику виникнення ускладнень. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ, ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР, # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_БОкл, @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_Окл.

разів ($p \leq 0,05$) вище, ніж в групі контролю ($0,11 \pm 0,3$ мг/л), та в 11 разів більше ($p \leq 0,05$), ніж в групі високого ризику, але без оклюзій ($0,16 \pm 0,3$ мг/л), і в 5,5 разів був більшим, ніж в групі низького ризику оклюзій ($0,33 \pm 0,4$ мг/л).

Вміст фібриногену в плазмі пацієнтів (рис. 6) відображав аналогічну картину: максимальна кількість $5,49 \pm 1,2$ г/л була у пацієнтів із оклюзіями, що в 2,5 рази більше ($p \leq 0,05$), ніж в контрольній групі $2,16 \pm 0,6$ г/л. У групі високого ризику, але без оклюзій, показник був $3,45 \pm 0,6$ г/л, що в 1,6 рази менше ($p \leq 0,05$), ніж у групі з оклюзіями, але в 1,6 рази більше ($p \leq 0,05$), ніж в контрольній. В групі низького ризику вміст фібриногену був $3,99 \pm 0,1$ г/л, що в 1,8 рази більше ($p \leq 0,05$), ніж

в контрольній, проте в 2,5 рази менше ($p \leq 0,05$), ніж у пацієнтів із оклюзіями.

Обговорення

Гемостаз є важливим фізіологічним процесом для підтримки цілісності судин і забезпечення достатнього кровотоку в системі кровообігу. Тому необхідна динамічна взаємодія між судинами, тромбоцитами, системою згортання крові та фібринолітичними компонентами. Головним ферментом, відповідальним за розщеплення фібрину до дрібних розчинних фрагментів, є плазмін. Він утворюється з плазміногену під дією активаторів тканинного та урокіназного типів, які синтезуються ендотеліальними клітинами. Інгібітор активатора плазміногену-1 є важливим компо-

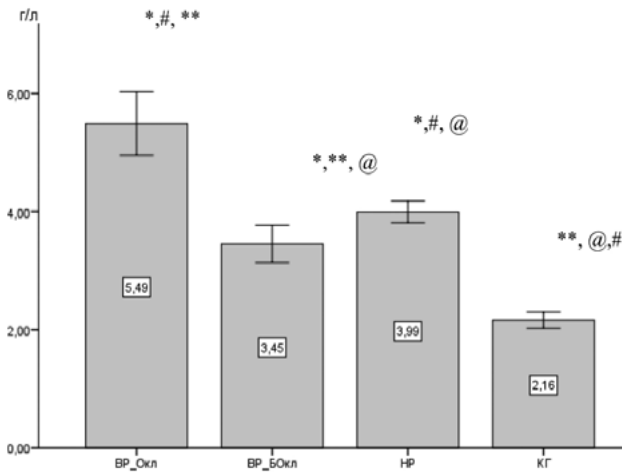


Рис. 6. Вміст фібриногену в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ): BP_Окл – група пацієнтів високого ризику, у яких виникла оклюзія, BP_БОкл – пацієнти із високим ризиком, в яких не виникало оклюзій, пацієнти низького ризику виникнення ускладнень. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ, ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР, # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_БОкл, @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_Окл.

нентом системи гемостазу, який пригнічує дію активаторів плазміногену, синтезується мегакаріоцитами, накопичується в α -гранулах тромбоцитів. Підвищена експресія ІАП-1 *in vivo* пригнічує фібриноліз, що, як наслідок, призводить до патологічного відкладення фібрину, пошкодження тканин, створення протромботичного стану, який може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань [12, 13].

За нашими даними, рівень ІАП-1 був в три рази вище у пацієнтів із високим ризиком розвитку оклюзій, що підтверджує гіпофібринолітичний стан і загрозу тромбоемболії. Проте, у двох групах ВР експресія ІАП-1 майже не відрізнялася, що свідчить про відсутність значної ролі ІАП-1 у лізисі тромбу в розвитку оклюзії судин.

Інгібування фібринолітичної системи також може відбуватися на рівні плазміну, головним чином $\alpha 2$ – антиплазміном ($\alpha 2$ – АП), утворюючи ковалентні комплекси П-а2-АП, присутність яких у крові є маркером генерації плазміну в клінічних станах, пов'язаних з активацією плазміногену [14].

Зменшення в 4–6 разів комплексів П-а2-АП в групах пацієнтів з високим ризиком оклюзій у порівнянні із контрольною та групою низького ризику підтверджує гіпофібринолітичний стан у цих хворих. Але ці дані не дають підставу визначити П-а2-АП як ключовий маркер оклюзії, оскільки показник не суттєво розрізняється в групах з оклюзією та без неї [15].

Плазмін – це протеаза широкого спектру дії, яка гідролізує багато позаклітинних білків, найбільш помітним з яких є фібрин [16]. Основним маркером активності плазміну є Д-димер, продукт деградації

фібрину. За нашими даними у групі пацієнтів із оклюзією артерій рівень Д-димера був критично високим і перевищував в 11 разів аналогічний показник у групі пацієнтів без оклюзій та в 16 разів в групі контролю. Отже, можна зробити висновок про високу функціональну активність плазміну у цих пацієнтів, незважаючи на однакові рівні експресії основних регуляторів системи – ІАП-1 та П-а2-АП, дія яких спрямована гальмувати його утворення.

Виявлене незначне підвищення фібриногену у пацієнтів з оклюзіями ми не розцінювали як значущий фактор тромбоемболії, оскільки підвищення гострофазових протеїнів, до яких відноситься і фібриноген, є природнім за умов стану пацієнтів після кардіологічного втручання.

У каскаді фібринолізу плазмін відіграє ключову роль у остаточній деградації фібрину та білків позаклітинного матриксу [17]. Деградація базальної мембрани, міграція та інвазія ендотеліальних клітин, опосередковані посиленням протеолізу надактивним плазміном і тісно пов'язані із активністю матриксних металопротеаз [16, 18, 19]. Відомо, що MMP відіграють важливу роль у деградації позаклітинного матриксу, компонентів базальної мембрани та в міграції судинних гладких м'язів [5]. Активність MMP, в свою чергу, регулюється тканинними інгібіторами металопротеаз (TIMPs).

Методом зимографії нам вдалося ідентифікувати MMP у плазмі лише у групі пацієнтів із оклюзіями, і це була MMP-9. Слідові концентрації MMP-9 верифікували шляхом денситометрії і в групі ВР без оклюзій. Відомо, що за фізіологічних умов в епітеліальних клітинах MMP не експресується. Отже активність MMP-9 була в 2,5 рази вище у пацієнтів із оклюзіями судин сітківки ніж у тих хто мав високий ризик, але оклюзії не розвинулися. Інгібітор MMP (TIMP-3) у групі високого ризику із розвитком оклюзій був дещо вище, ніж в інших, але статистично значущої різниці його експресії між групами пацієнтів без оклюзій та із низьким ризиком не виявлено. Це визначає високу активність MMP-9, як важливий фактор виникнення оклюзій артерій сітківки.

При інсульті експресія MMP-9 пов'язана з інфільтрацією нейтрофілів в інфарктних і геморагічних ділянках мозку [18, 19]. Фібрин стимулює прилипання нейтрофілів, у свою чергу, нейтрофіли, що прилипають до фібрину, сприяють утворенню тромбіну та відкладенню фібрину [20, 21, 22]. MMP-9 також експресується ендотеліальними клітинами і меншою мірою астроцитами та нейронами ішемічного мозку і є потенційним медіатором руйнування гематоенцефалічного бар'єру, набряку мозку та крововиливів [14, 23].

Таким чином, на тлі високої активності MMP-9 створюються умови дезадаптивного ремоделювання позаклітинного матриксу та/або руйнування атеросклеротичної бляшки. Для наочності уявлення механізму ми створили схему (рис. 7), у якій відобразили

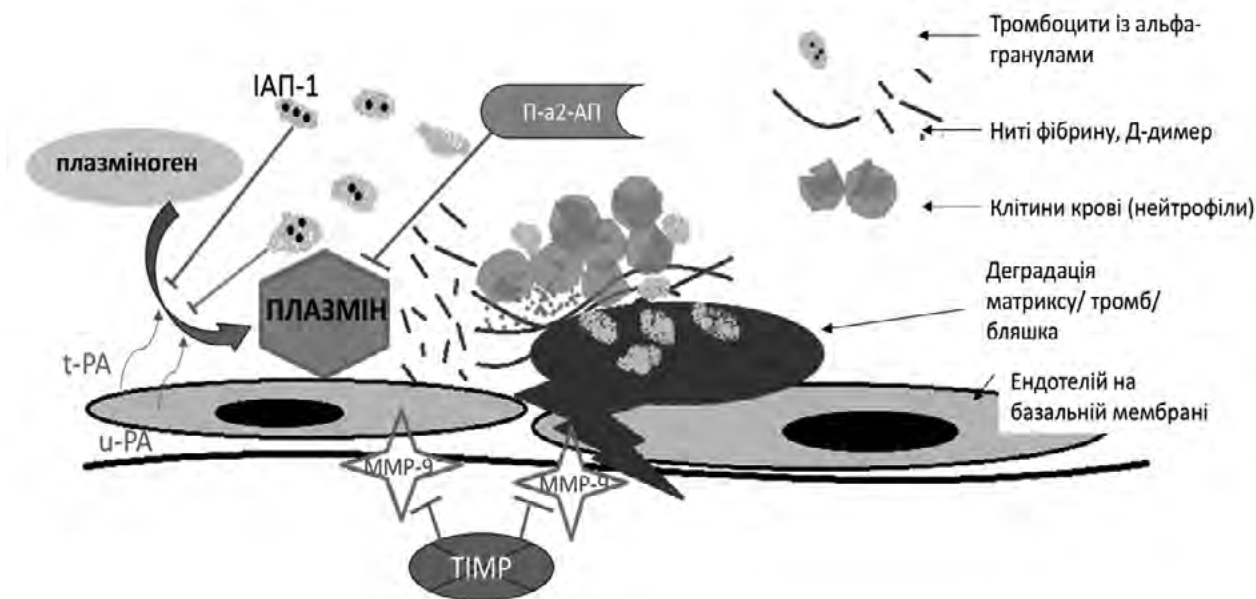


Рис. 7. Схема взаємодії компонентів системи плазміноген/плазміну та матричних металопротеаз у пацієнтів із оклюзіями артерії сітківки. Примітки: активатори плазміногену тканинного (t-PA) та урокіназного (u-PA) типів, ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену-1, комплекси з плазміногену з $\alpha 2$ – антиплазміном (П-а2-АП), ММР-9 – матрична металопротеаза-9, ТІМР – тканинний інгібітор ММР. Т-подібна лінія вказує гальмівний вплив, стрілка – активаційний.

взаємодію компонентів системи плазміноген/плазміну та матричних металопротеаз у пацієнтів під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця.

Важко однозначно визначити причину такої суттєвої різниці активності ММР-9 у пацієнтів на тлі кардіохірургічних процедур: або за рахунок високої активності плазміну, або за рахунок недостатньої дії інгібітора ТІМР-3. Дослідження Рерре MS. щодо регуляції ММР і ТІМР в ендотеліальних клітинах за допомогою ангіогенних цитокінів виявили, що активність системи частково залежить від типу клітини [16]. Але ми вважаємо, що шлях запобігання розвитку оклюзій через відрив тромбу після кардіогенних втручань полягає саме у зниженні активності ММР як ключового фактора протеолізу.

Базальні рівні експресії ММР і ТІМР відсутні або слабо позитивні в ендотеліальних клітинах нормальних тканин. Однак активність протеаз та їх інгібіторів підвищуються в ендотеліальних клітинах (і в деяких випадках у періцитях) у різних фізіологічних і патологічних умовах. ММР-9 і ТІМР-1 рівномірно розподілені на поверхні клітини і зосереджені в області комплексу Гольджі. Lafleur і співавторами було продемонстровано, що ТІМР-2 і ТІМР-3, отримані з периваскулярних клітин (періцитів і гладком'язових клітин), здатні інгібувати активацію ММР-2 в ендотеліальних клітинах, і ця взаємодія може бути важливою для підтримки базового гомеостазу ендотеліалію, або для регуляції росту судин під час індукції ангіогенезу [24].

Отже, за даними наших досліджень, найвагомішими факторами фібринолітичної системи, які викликають розвиток оклюзій артерій сітківки у пацієнтів під час кардіохірургічних втручань, є висока функціональна активність плазміну та індукована протеолізом активність ММР-9. Фактори контролю активності плазміноген/плазмінової системи, такі як ІАП-1 та П-а2-АП, а також інгібітор ММР ТІМР-3, не відіграють суттєвої ролі у розвитку ускладнень у вигляді оклюзій артерій сітківки. Наші дослідження можуть стати підґрунтям подальшого вивчення механізмів запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

Література

1. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022 Jun 15;10(2):32.
2. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow EO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):483–500.
3. Rubin DS, Matsumoto MM, Moss HE, Joslin CE, Tung A, Roth S. Ischemic Optic Neuropathy in Cardiac Surgery: Incidence and Risk Factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998 to 2013. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):810-821.
4. Panchenko Yu O, Kovalchuk NYa. Risk factors for the development of retinal artery occlusions after cardiac surgery for valvular heart disease. *Clinical Ophthalmology*. 2023; 11(3):31-35.

5. **Lijnen RH, Van B H, Lupu F, Moons L, Carmeliet P, and Collen D.** Function of the Plasminogen/Plasmin and Matrix Metalloproteinase Systems After Vascular Injury in Mice With Targeted Inactivation of Fibrinolytic System Genes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998 Jul;18(7):1035-45.
6. **Leebeek FW, Klufft C, Knot EA, et al.** Plasmin inhibitors in the prevention of systemic effects during thrombolytic therapy: specific role of the plasminogen-binding form of alpha 2-antiplasmin. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1212-1220.
7. **Brogren H, Wallmark K, Deinum J, Karlsson L, Jern S.** Platelets Retain High Levels of Active Plasminogen Activator Inhibitor 1. *PLoS ONE*. 2011, 6, e26762.
8. **Cesari M, Pahor M, Incalzi RA.** Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e72-91.
9. **Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I.** Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997; 46: 860-867.
10. **Aso Y.** Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci*. 2007; 12: 2957-2966.
11. **Snoek-van Beurden PA, Von den Hoff JW.** Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Biotechniques*. 2005 Jan;38(1):73-83.
12. **Sillen M, Declerck PJ.** A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2721.
13. **Weisberg AD, Albornoz F, Griffin JP, et al.** Pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates angiotensin II/salt-induced aortic remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 365-371.
14. **Reed GL, Houg AK, Singh S, Wang D.** α 2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017 Mar;43(2):191-199.
15. **Ho CH, Wang SP.** Serial thrombolysis-related changes after thrombolytic therapy with TPA in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 1990 May 1;58(3):331-41.
16. **Pepper MS.** Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jul;21(7):1104-17.
17. **Singh S, Houg AK, Wang D, Reed GL.** Physiologic variations in blood plasminogen levels affect outcomes after acute cerebral thromboembolism in mice: a pathophysiologic role for microvascular thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1822-32.
18. **Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, et al.** MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1121-1126.
19. **Rosell A, Lo EH.** Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(1):82-89.
20. **Cooper JA, Lo SK, Malik AB.** Fibrin is a determinant of neutrophil sequestration in the lung. *Circ Res*. 1988;63(4):735-741.
21. **Goel MS, Diamond SL.** Neutrophil enhancement of fibrin deposition under flow through platelet-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2093-2098.
22. **Zhao BQ, Wang S, Kim HY, et al.** Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441-445.
23. **Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH.** Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2002;33(11):2711-2717.
24. **Lafleur MA, Forsyth PA, Atkinson SJ, Murphy G, Edwards DR.** Perivascular cells regulate endothelial membrane type-1 matrix metalloproteinase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:463-473.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Натрус Лариса Валентинівна – lnatrus777@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Усі автори відповідають критеріям авторства, засвідчують, що кожен автор брав значну участь у написанні роботи, включаючи участь в опрацюванні концепції, проектуванні, аналізі, написанні та ревізії статті, та відповідає за її зміст. Усі автори схвалили остаточний варіант рукопису.

Заява про етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експериментів на тваринах.

Відмови від відповідальності: погляди, висловлені в поданій статті, є власними, та не є офіційною позицією установи. Схвалення з питань етики не було потрібним. Форми інформованої згоди не були отримані через ретроспективний характер дослідження.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Список скорочень. ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену 1-го типу; П- α 2-АП – плазмін-антиплазмінові комплекси; ТІМР-3 – тканинний інгібітор металопротеаз; ММР – матриксні металопротеази, ПТ протромбіновий тест; АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час.

Надійшла 13.08.2024